

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE  
DU DÉVELOPPEMENT INDUSTRIEL  
ET SCIENTIFIQUE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

(11) 7.428 M

## BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

- (21) N° du procès verbal de dépôt . . . . . 485 - Deux-Sèvres.  
(22) Date de dépôt . . . . . 6 mai 1968, à 15 h 5 mn.  
Date de l'arrêté de délivrance . . . . . 12 novembre 1969.  
*Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle.*  
« Brevets spéciaux de médicaments » . . 22 décembre 1969 (n° 51).  
(51) Classification internationale . . . . . **A 61 k/C 07 d.**

(54) **Nouveaux médicaments dérivés du thiazole.**

- (72) Invention de : Georges Wétroff, Jean-Claude Guillot et André Henri Passedouet.  
(71) Déposant : MELLE-BEZONS. Société anonyme, résidant en France (Deux-Sèvres).

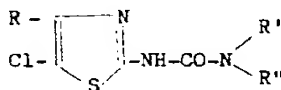
(74) Mandataire :

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

---

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - PARIS (15°)

La présente invention a trait à de nouveaux médicaments dérivés du thiazole. Plus spécifiquement, elle concerne l'application, à titre de médicaments doués notamment de propriétés anti-inflammatoires, sédatives, analgésiques et anti-bactériennes, de composés ayant la formule générale suivante :



5

dans laquelle :

- R représente H ou CH<sub>3</sub>,
  - R' représente H ou un groupe alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone,
  - R'' représente soit un groupe alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, soit
- 10 un groupe phényle non substitué ou portant comme substituant un atome de chlore ou un groupe CF<sub>3</sub>.

Ces composés ont été décrits, en tant que produits industriels, dans la demande de brevet français n° PV 12116 du 6 avril 1965 pour : "Dérivés du thiazole", au nom de la Société dite Produits Chimiques Pechiney-Saint-Gobain, qui décrit également des

15 modes de préparation de ces composés consistant notamment à faire réagir un amino-2-thiazole convenablement substitué avec un isocyanate d'alcoyle ou d'aryle éventuellement substitué ou un halogénure de carbamyle substitué.

Dans ces réactions, au cours desquelles un hydracide est libéré, il est commode d'opérer en présence d'un accepteur d'acide, par exemple une amine tertiaire.

#### 20 Exemple de préparation :

Cet exemple illustre la préparation de la N(chloro-5-thiazolyl-2)-N'-méthyl-urée, qui représente le composé A du tableau II ci-dessous.

On introduit goutte à goutte 4,8 g d'isocyanate de méthyle dans une solution, maintenue en état de forte agitation, de 9,5 g d'amino-2-chloro-5-thiazole dans

25 35 ml de diméthylsulfoxyde. La température du mélange s'élève à 56° environ. L'addition terminée, on refroidit le mélange à 45° et on le maintient à cette température pendant une heure par un chauffage d'appoint. On chasse ensuite le solvant par distillation sous vide, puis on reprend le résidu de la distillation au moyen de 500 ml d'acétone bouillante, en présence de noir végétal. On filtre la solution chaude et,

30 au refroidissement, il se forme dans le filtrat des cristaux blancs brillants de N(chloro-5-thiazolyl-2)-N'-méthyl-urée. Ceux-ci, une fois essorés et séchés, ont un point de fusion de 271 à 271,5°. Le rendement est d'environ 50 % par rapport à l'amine de départ.

Le tableau I ci-dessous donne les résultats de l'analyse centésimale du produit

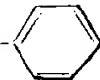
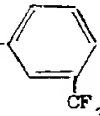
35 obtenu et leur comparaison avec les chiffres calculés à partir de sa formule chimique.

Tableau I

	C %	H %	Cl %	S %
Valeur trouvée	31,83	3,19	18,39	16,70
Valeur calculée	31,33	3,15	18,50	16,73

Par des procédés analogues, on a préparé un certain nombre de composés utilisables conformément à la présente invention. Le tableau II ci-dessous indique les constitutions et les points de fusion de plusieurs des composés ainsi préparés.

Tableau II

Composé	R	R'	R''	Point de fusion
A	H	H	CH <sub>3</sub>	271°
B	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	237°
C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	163°
D	H	H		201,5°
E	H	H		156°

#### Toxicité :

La toxicité aiguë a été déterminée par la méthode classique de Behrens et Kärber chez la souris, par voie péritonéale.

Les résultats obtenus avec les composés ci-dessus sont les suivants :

Composé	DL 50
A	3 g/kg
B	1,35 "
C	0,85 "
D	1,45 "
E	0,587 "

Par comparaison, les composés analogues mais non chlorés en 5, et qui ne sont pas compris dans le domaine couvert par la présente invention, ont montré des toxicités bien plus élevées. A titre d'exemples, les DL 50 pour les composés non chlorés correspondant aux composés A et B ci-dessus sont respectivement 0,39 et 0,255 g/kg.

#### Propriétés sédatives :

On a étudié le comportement de souris ayant reçu le quart de la DL 50. On a aussi étudié l'effet synergétique des composés utilisables conformément à la présente invention avec l'action du phénobarbital et du thiopental, par le temps de sommeil et le pourcentage d'animaux endormis, la dose de phénobarbital étant de 0,15 g/kg, la dose de thiopental de 0,06 g/kg et la dose des composés selon l'invention étant le dixième de la DL 50. On a observé les résultats ci-dessous :

	<u>Composé</u>	<u>Comportement de la souris</u>	<u>Synergie avec les barbituriques</u>
5	A	Diminution de l'activité spontanée Test de la tige métallique positif	Exalte le thiopental
	B	Diminution de l'activité spontanée Diminution de la force musculaire Test de la tige métallique positif	Exalte le thiopental
	C	Test de la tige métallique positif Diminution des facultés d'exploration	Exalte le thiopental
	D	Modifie peu le comportement	Prolonge le sommeil par le phénobarbital
	E	Diminution des facultés d'exploration	Exalte le thiopental et le phénobarbital
10			

Ces observations révèlent un effet sédatif doux sur le système nerveux central.

Propriétés anti-inflammatoires :

- 15 On a provoqué un oedème expérimental chez la souris par injection d'une suspension de kaolin dans une des pattes postérieures selon une méthode bien connue. Le composé à étudier a été administré par voie péritonéale deux heures après l'injection du kaolin. On a procédé à l'évaluation de l'inflammation au bout de 24 heures en pesant les pattes des souris sacrifiées. L'activité anti-inflammatoire est évaluée
- 20 en pourcentage de diminution du coefficient moyen d'augmentation de poids des pattes des animaux traités par rapport aux animaux-témoins.

<u>Composé</u>	<u>Dose</u>	<u>Activité anti-inflammatoire</u>
25	A	0,05 g/kg 32 % 0,1 g/kg 43 %
	B	0,1 g/kg 12 %
	C	0,1 g/kg 14 %
	D	0,1 g/kg 27 %
	E	0,05 g/kg 36 % 0,1 g/kg 44 %
30	$\Delta$ -hydrocortisone	0,05 g/kg 32 %

Les produits selon l'invention manifestent tous une activité anti-inflammatoire. En raison de sa faible toxicité et de sa bonne activité, le composé A possède un index thérapeutique particulièrement avantageux.

Propriétés microbicides :

- 35 On a étudié l'activité des produits selon l'invention sur Staphylococcus aureus Oxford par la méthode des dilutions en milieu de bouillon nutritif. Les concentrations actives sont exprimées ci-dessous en microgrammes par millilitre ( $\mu$ /ml).

<u>Composé</u>	<u>Action bactériostatique</u>	<u>Action bactéricide</u>
40	A	40 $\mu$ /ml 160 $\mu$ /ml
	E	2,5 $\mu$ /ml 5 $\mu$ /ml

Le composé E est particulièrement actif.

On peut présenter les produits utilisables conformément à l'invention sous les différentes formes ingérables : comprimés, cachets, dragées, comprimés effervescents, suspension au sein d'un sirop aromatisé.

On peut aussi les présenter sous la forme de suppositoires, la substance  
5 active étant dispersée au sein d'un excipient convenable, tel que le beurre de cacao.

Des préparations à usage cutané se font sous forme de laits, de crèmes, d'onguents, de poudres pulvérisables.

Pour l'administration interne, les doses unitaires contiennent de 0,005 à 1 g.  
10 La dose journalière est de 0,05 à 10 g.

Les préparations à usage externe contiennent de 0,1 à 10 % de substance active.

#### RESUME

1°) Médicaments nouveaux utilisables notamment comme anti-inflammatoires, sédatifs et désinfectants, définis par la formule :



dans laquelle :

- R représente H ou CH<sub>3</sub>,
- R' représente H ou un groupe alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- R'' représente soit un groupe alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, soit  
20 un groupe phényle non substitué ou portant comme substituant un atome de chlore ou un groupe CF<sub>3</sub>.

2°) Comprimés, cachets, dragées, suspensions, suppositoires, laits, crèmes, onguents, poudres pulvérisables et autres présentations pharmaceutiques contenant comme principes actifs les médicaments spécifiés sous 1°.

25 3°) Présentations selon 2°, en doses journalières de 0,05 à 10 g pour l'administration interne et à des concentrations de 0,1 à 10 % pour l'usage externe.

7428

7 428 M

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTE

---

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du  
médicaments : néant

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

\_ Brevet français n° 1.345.059